

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique de médecine interne

FACULTÉ DE MÉDECINE
Professeur G. BICKEL

Directeur de thèse : D^r H. PLATTNER

Un cas de cancer multiple primaire à cinq localisations, au niveau de la parotide de la peau et du rectum

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Joël KLAYMAN

de

New York (Etats-Unis d'Amérique)

Thèse N° 2418

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1957

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique de médecine interne

FACULTÉ DE MÉDECINE

Professeur G. BICKEL

Directeur de thèse : D^r H. PLATTNER

Un cas de cancer multiple primaire à cinq localisations, au niveau de la parotide de la peau et du rectum

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Joël KLAYMAN

de

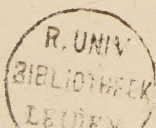
New York (Etats-Unis d'Amérique)

Thèse N° 2418

Editions Médecine et Hygiène

GENÈVE

1957



La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur G. Bickel, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 30 novembre 1956.

Le doyen :

Eric MARTIN

Thèse N° 2418

Mes plus vifs remerciements vont à Monsieur le Professeur G. Bickel, Directeur de la Clinique médicale de l'Hôpital Cantonal de Genève et au Docteur H. Plattner, médecin-adjoint à la Clinique médicale, qui a bien voulu inspirer et diriger cette thèse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552322_0004

TABLE DES MATIERES.

- I. Introduction.
- II. Critères histologiques et morphologiques.
- III. Observation d'un cas.
- IV. Fréquence relative des néoplasies multiples primaires et étude statistique.
 - A. Fréquence relative des cancers multiples primaires.
 - B. Age moyen des sujets atteints.
 - C. Susceptibilité ou immunité conférés par une tumeur primaire.
- V. Localisations des néoplasies multiples primaires et discussion de la littérature.
 - A. Localisation des néoplasies multiples.
 - B. Relations entre les néoplasies multiples et le système endocrinien.
 - C. Autres associations.
 - D. Carcinomes "in situ".
 - E. Mélanomes multiples primaires.
 - F. L'arsenic en tant qu'agent carcinogène.
 - G. Polypose intestinale héréditaire.
- VI. Commentaires et résumé.
- VII. Bibliographie.

I. Introduction.

Billroth ¹ a été le premier à relever la possibilité de néoplasies multiples apparaissant plus ou moins spontanément chez un même individu. La théorie couramment admise à l'époque (vers la fin du siècle dernier) était qu'il devait exister un seul foyer à l'origine de ces néoplasies; c'était la théorie monocentrique. Depuis, les observations de cas semblables ne sont multipliées et ils ne sont plus considérés comme rares. Ainsi, Slaughter ² cite parmi les tumeurs bénignes se développant à des endroits différents, les naevi pigmentaires, les plaques séniles, les lipomes, la neurofibromatose de von Recklinghausen, les papillomes de la vessie, la polypose gastrique, colique et les fibromyomes utérins. Parmi les tumeurs malignes à foyers multiples, nous trouvons : les leucémies, la maladie d'Hodgkin, la maladie de Kaposi (sarcomes hémorragiques multiples idiopathiques) et le myélome multiple auxquelles on peut ajouter la maladie de Brill Symmers ou lympho-adénome géant folliculaire considérée par certains auteurs comme précurseur du lymphosarcome. Un autre fait appuyant l'origine multicentrique des néoplasies malignes est représenté par les altérations histologiques trouvées dans des affections telles que la maladie de Bowen ou carcinome intra-épithélial "in situ" et dans la dégénérescence maligne des polypes du colon situés à une certaine distance les uns des autres. La présence du carcinome "in situ" a été démontrée dans la peau dans le col de l'utérus, dans le larynx, dans les seins et dans la muqueuse gastrique. En outre, Ewing ³ a déclaré que des altérations précancéreuses pouvaient être situées en dehors des limites du carcinome.

Dans ce travail, nous étudierons d'abord brièvement les critères histologiques et morphologiques définissant les néoplasies multiples primaires.

Puis, après l'étude d'un cas observé à la Clinique Médicale Universitaire de Genève (Dir.: Professeur G. Bickel), nous discuterons de la fréquence relative des néoplasies primaires multiples et de leur localisation préférentielle.

II. Critères histologiques et morphologiques.

Pour Billroth ¹, afin de pouvoir affirmer que des tumeurs à foyers différents sont réellement distincts, il faudrait :

1. que les néoplasies soient de nature histologique différente,
2. que chaque tumeur fasse ses propres métastases,
3. que du tissu sain soit intercalé entre les lésions.

Il est évident que ces règles sont trop strictes et qu'en pratique elles sont inutilisables.

Goetze ⁴ a repris les règles de Billroth et a proposé :

1. que chaque tumeur doit présenter l'image micro- et macroscopique des tumeurs habituelles pour l'endroit en question,
2. que la possibilité d'une métastase doit être exclue.

Warren et Gates ⁵ dans leur excellent travail se sont efforcés de donner un caractère pratique à ces critères et proposent que :

1. chaque tumeur doit être maligne,
2. chaque tumeur doit être distincte l'une de l'autre,
3. la possibilité d'une métastase doit être éliminée.

Bélinoff ⁶ élargit la notion du caractère multiple primaire en considérant que les néoplasies, même ayant un caractère histologique semblable, sont distinctes si la deuxième néoplasie ne provient pas d'une métastase et si le pronostic clinique et radiologique permet d'affirmer qu'il s'agit de tumeurs différentes.

Quant à nous, considérant que l'individualisation clinique de certaines tumeurs est pratiquement impossible, nous pensons que de grossières confusions pourraient résulter des postulats de Bélinoff. Les propositions de Warren et Gates ⁵ nous semblent donc les plus réalistes. Barrett ⁷ et Miller adhèrent d'ailleurs aux mêmes critères.

En pratique, afin d'affirmer la possibilité d'une localisation primaire multiple de néoplasies malignes, il faut donc que le caractère histologique et morphologique de ces tumeurs soit différent et qu'il y ait du tissu sain intercalé entre les lésions.

Il faut toutefois faire remarquer que plusieurs

auteurs, entre autres Mider ⁸ et ses collaborateurs, dans un récent article (1953), estiment qu'on ne peut exiger que chacune des lésions malignes aient une structure histologique différente. Ces auteurs estiment que chaque cas doit être jugé individuellement. Ils signalent en effet que des carcinomes du sein ayant fait des métastases gastriques produisent des images macroscopiques qui ressemblent à s'y méprendre à celles d'un carcinome gastrique primaire, alors que les carcinomes primaires bilatéraux des seins, tumeurs qui sont loin d'être rares, peuvent présenter une structure histologique absolument semblable, même lorsqu'ils apparaissent simultanément dans les deux quadrants supéro-externes.

Ces faits démontrent qu'il est difficile d'émettre des règles générales et que chaque cas mérite d'être apprécié en particulier.

III. Observation d'un cas.

Monsieur Lu... est né en 1864. Nous ne possédons pas de détails sur les antécédents familiaux. A l'âge de 71 ans, de petites tumeurs ressemblant à des verrues sont apparues sur le bord du pavillon des 2 oreilles. L'exérèse de ces tumeurs à la Policlinique dermatologique et l'examen histologique mettent en évidence un épithélioma de l'oreille droite et un kératome à gauche.

A 77 ans, apparition d'une tumeur progressive rétro-angulo-maxillaire droite; le malade est alors hospitalisé au 2ème service de chirurgie de l'Hôpital cantonal de Genève. La tumeur, de la dimension d'un oeuf de poule, est de consistance dure. L'état général du vieillard est bon et celui-ci ne paraît pas son âge. L'opération permet de pratiquer l'ablation de l'excroissance et l'examen anatomo-histologique montre qu'il s'agit d'un carcinome solide à cellules pavimenteuses de la parotide, associé à une lymphadénite tuberculeuse cervicale de forme fongueuse. Deux mois plus tard, une récidive au niveau de la cicatrice opératoire nécessite une réintervention, à la suite de laquelle une paralysie faciale du type périphérique s'installe.

Quatre ans plus tard, soit à l'âge de 81 ans, le patient subit une prostatectomie dans le 1er service de Chirurgie et l'image histologique montre une hyperplasie adénomateuse assez active. A la suite de ces interventions, le malade allait relativement bien mais ses malheurs n'étaient pas encore terminés !

Neuf ans plus tard, âgé de 90 ans, le patient fait un second séjour dans le 1er service de Chirurgie pour un carcinome du rectum. Il souffrait depuis 6 mois de diarrhées continues, parfois avec émission d'un peu de sang. Il ressentait également des faux besoins avec une légère incontinence sphinctérienne. A l'entrée, on notait entre autre : Vieillard de 90 ans assez robuste, présentant une parésie faciale droite et une ulcération du bord du pavillon de l'oreille gauche. Pas d'adénopathies palpables. Status cardio-pulmonaire en ordre. Toucher rectal: à 5-6 cm., on palpe une énorme masse bosselée, dure, irrégulière. Biopsie : Adéno-carcinome cylindrocellulaire. Etant donné l'âge avancé du malade, les chirurgiens décident de ne pratiquer qu'un traitement palliatif et de faire un anus praeter gauche. A l'intervention, on palpe des masses tumorales au-dessus du cul-de-sac de Douglas. L'anus artificiel fonctionne bien. L'ulcération du pavillon de l'oreille gauche est examinée par les dermatologues et la biopsie révèle un épithélioma qu'ils soignent par de la radiothérapie.

Quelques mois plus tard, alors que le patient était encore dans le service de chirurgie, une petite tumeur située sur le médius gauche apparaît graduellement. L'excision de cette tumeur est faite; examen anatomo-histologique : carcinome basocellulaire avec tendance à la stratification. Le malade quitte ensuite l'Hôpital pour rentrer chez lui.

A 91 ans, soit quelques mois plus tard, le patient est admis dans le service de Médecine interne dans un état de dyspnée et avec des signes bronchitiques. TAH à 17/7,5; auscultation : signes de bronchite. Vitesse de sédimentation à 53/72, leucocytose se maintenant entre 14.000 et 12.000 blancs. ECG : fibrillation auriculaire. L'état du malade se péjore graduellement. 2 jours avant le décès, la température s'élève à 38°; râles crépitants de la base gauche.

Examen anatomo-pathologique : Homme de 92 ans, cachectique, pâle, téguments flasques. Pas d'oedèmes ni adénopathies; par contre, nombreuses taches pigmentaires sur le visage et le thorax. Les pavillons des 2 oreilles montrent des excisions de leurs bords postérieurs avec une cicatrisation irrégulière. Sur l'aile gauche du nez, un petit folliculome bien délimité. Cyanose discrète des lèvres et du visage. Lagophtalmie droite avec paralysie faciale et cicatrice opératoire au niveau de la parotide droite. Anus praeter gauche avec matières dures. Escarres de décubitus. Status thoracique : adhérences pleurales facilement clivables. Le foie ne dépasse pas le rebord costal. Status cardiaque : on note uniquement quelques taches athéromateuses des coronaires. Poumons : emphysémateux, oedématiés. Bronchite avec dilatations des lumières bronchiques. L'oedème pulmonaire est infecté. Intestins : nombreux diverticules du sigmoïde. Foie petit flasque; sur le lobe gauche, présence d'un gros nodule de la dimension d'une orange. Status uro-génital : atrophie du rein droit et carcinome du rectum.

Examen histologique : Foie : la métastase est du type cylindrocellulaire avec de vastes nécroses. Autour, il y a une vive réaction conjonctivale. Poumon : énorme oedème infecté avec de nombreuses thromboses des petits vaisseaux; bronchiectasies alvéolaires et emphysème. Le carcinome du rectum est un adénocarcinome cylindrocellulaire typique envahissant la musculature.

Ce malade a donc présenté :

- a) à 71 ans : un épithélioma du pavillon de l'oreille droite,
- b) à 77 ans : un carcinome solide à cellules pavimenteuses de la parotide droite,

- c) à 90 ans : un adénocarcinome cylindrocellulaire du rectum.
 - d) à 91 ans : un épithélioma solide de l'oreille gauche et,
 - e) à 91 ans : un carcinome baso-cellulaire du médius gauche,
- soit 5 néoplasies malignes de nature différente, de sorte qu'une métastase peut être exclue.

De plus, on relève chez lui une hyperplasie adénomateuse très active de la prostate.

IV. Fréquence relative des néoplasies malignes multiples

à foyers primaires et études statistiques.

A. Fréquence relative des cancers multiples primaires.

La fréquence des néoplasies malignes multiples à foyers primaires a été diversement appréciée. Raffat ⁹ dans sa thèse cite les statistiques de Bélinoff ⁶ tirées exclusivement d'observations cliniques, et reproduites dans le tableau suivant :

Tableau I

Auteur	Localisations multiples primaires	Année
Feilchenfeld	0,14%	--
Redlich	0,16%	--
Humal	1,1 %	1931
Hartsman	1,0 %	1935
Desaive, Firket et		
Chevremont	1,15%	1939
Delcourt	1,21%	1943
Nordlander	1,7 %	--
Fernandez-Colmeiro	1,5 %	1919-1939

Il est certain que le taux réel des néoplasies multiples primaires par rapport au nombre des tumeurs doit être beaucoup plus élevé. D'après les statistiques provenant d'examens anatomo-pathologiques, ces taux sont en effet bien plus importants. Pour le Tableau II, nous avons rassemblé les résultats de diverses statistiques citées dans les travaux auxquels nous nous référons.

Tableau II

Budapest, 2ème service de Pathologie ⁷	0,3 %
Pühr ⁹	0,3 %
Bilello et Montanini ⁷	0,5 %
Université de Milan ⁷	0,5 %
Müller ⁹	1,6 %
Garisnowa et Chabad ⁹	1,8 %

Hôpital Erisman, Leningrad 7	1,87%
Marrangoni et Mc Kenna 10	2,4 %
Schreiner et Wehr 7	2,7 %
Bugher 9	3,1 %
Hurt et Broders 9	3,34%
Lichtman 11	3,50%
Warren et Gates 5	3,70%
Mider et collaborateurs 8	4,50%
Stalker, Philips et Pemberton 16	4,52%
Bergson et Berger 7	4,60%
Owen 7	4,70%
Warren 12	6,0 %
Warreen et Ehrenreich 12	6,8 %
Watson 13	7,1 %
Burke 9	7,8 %
Taux moyen pour les Etats Unis 7	3,90%
Taux moyen pour les Etats Unis et l'Europe	1,84%

Comme on peut le constater les taux enregistrés sont assez variables, oscillant entre 0,3 et 7,8%.

Peu de travaux signalent dans quel pourcentage de cas l'on trouve 2, 3, 4 ou 5 tumeurs primaires; ces points sont toutefois précisés dans les travaux de Watson 13 et de Rusche 17.

L'étude de Watson 13 porte sur 12.226 cancéreux dont :

1171	avaient	2	néoplasies	malignes	primaires	=	7,1%
11	"	3	"	"	"	=	0,06%

La statistique de Rusche 17 porte sur 644 cancéreux :

37	patients	avaient	2	tumeurs	=	5,7 %
4	"	"	3	"	=	0,6 %
1	"	avait	5	"	=	0,1 %

B. Age moyen des sujets atteints.

D'après la statistique de Barrett et Miller 7, l'âge moyen des patients atteints de cancers multiples primaires, s'étend entre 50,4 et 62,1 années avec une légère prédominance des mâles. Le temps écoulé entre l'apparition de la lésion primaire et de la lésion secondaire est d'environ 3,22 année. 26% des malades présentaient une histoire familiale cancéreuse.

C. Susceptibilité ou immunité conférées par une tumeur primaire.

Un problème encore discuté, est celui de la susceptibilité ou de l'immunité conférée par une tumeur maligne. En d'autres termes, un malade ayant eu une néoplasie maligne court-il plus de risques d'avoir une deuxième ou une troisième tumeur primaire ?. La question n'est pas résolue pour le moment.

Bugher ⁷, en se basant sur les statistiques des Etats Unis de 1920 à 1928, a calculé que le taux des cancers multiples primaires est plus élevé que ne pouvait l'expliquer l'effet du hasard. Dans la même ligne, Warren et Gates ⁵ (1932), puis Warren et Ehrenreich ¹² (1944) se basant sur 194 cas de tumeurs multiples trouvées lors de 2829 autopsies effectuées chez des sujets cancéreux, ont calculé que les tumeurs multiples primaires sont 11 fois plus fréquentes que si le hasard était seul en cause.

Plus récemment, Mider, Schilling, Donovan et Rendall ⁸ ont étudié 3996 cas de tumeurs malignes des Hôpitaux municipaux de Rochester. 179 sujets (4,5% étaient simultanément atteints d'autres tumeurs. En comparant ce taux aux statistiques de cancer de l'Etat de New-York chez des personnes de sexe et d'âge semblables, il apparaît à ces auteurs que le groupe des cancers primaires multiples dépasse nettement les probabilités du hasard.

Ces constatations pourraient être imputées à la grande proportion de sujets atteints de néoplasies du sein ou de l'intestin, cancers où la probabilité d'une deuxième tumeur histologiquement semblable, est beaucoup plus fréquente. Mider et coll., mentionnent toutefois que le risque de développer un deuxième ou un troisième cancer dans un système différent n'est pas augmenté par la présence d'une tumeur primaire. Peller¹⁴ également a essayé de démontrer qu'un cancer guéri conférait une certaine immunité contre une nouvelle tumeur.

D'autres auteurs ne partagent pas entièrement ces conclusions. Dans un article récent, Watson ¹³ critique la méthode statistique de Warren et Ehrenreich sur les points suivants : actuellement, on trouve 50 à 100% plus de cancers qu'à l'époque (1944) et les néoplasies que Warren et Ehrenreich avaient prises en considération étaient quelquefois très petites et n'avaient pas donné lieu à des symptômes durant la vie. Ainsi, ils avaient trouvé 37 cas de tumeurs petites de la prostate qui n'avaient pas provoqué des troubles. Watson ¹³ considère que ces cas auraient dû être exclus de leur statistique, les tumeurs de la prostate trouvées à l'autopsie étant très nombreuses. Cet auteur estime également que les carcinomes d'organes

pairs ne doivent pas être considérés comme étant des tumeurs primaires, la possibilité d'une métastase ne pouvant être toujours exclue. Afin d'éclaircir la question, Watson s'est livré à une vaste enquête touchant 16.626 patients atteints d'un cancer dans l'Etat de Saskatchewan, dont 1.182 cas (7,1%) de tumeurs malignes multiples primaires. Se fondant sur la proportion de cancéreux dans cet état et sur des calculs de probabilités, Watson est arrivé à la conclusion que le hasard seul pourrait très bien expliquer ces taux de cancers multiples primaires. Cet avis est aussi partagé par Ewing ³ et par Hanlon et Seecof ⁷.

La divergence d'opinion entre Watson et Mider s'expliquerait à notre avis par le fait que le premier auteur ne prend pas en considération les tumeurs survenant dans les organes pairs alors que ce dernier en tient compte. D'autre part, Slaughter ² a démontré que les tumeurs multiples primaires sont surtout fréquentes dans les organes ou systèmes pairs (les seins et la peau en particulier). En tenant compte de ces détails, les conclusions de Watson ¹³, de Mider et collaborateurs ⁸ nous semblent se renforcer mutuellement et représentent probablement des données statistiques les plus complètes et les plus récentes concernant ce problème.

V. Localisations des néoplasies multiples et discussion de la littérature.

A. Localisation des néoplasies multiples.

Les tumeurs multiples primaires se rencontrent dans les tissus suivants (par ordre de fréquence décroissante) :

- 1) la peau,
- 2) les organes pairs, et en particulier les seins,
- 3) le système gastro-intestinal,
- 4) le système génito-urinaire.

1) Selon les données de la littérature, les tumeurs primaires sont particulièrement fréquentes au niveau de la peau (plus de 50% des cas des néoplasies multiples primaires). D'après Slaughter², ceci n'a rien d'étonnant du fait que la peau présente une surface très étendue, et de plus, est soumise à des facteurs d'irritation chimique et physique que les autres organes ne connaissent pas, Enfin, les traumatismes provenant de la "vie de relation" interviendraient dans la genèse de ces tumeurs.

2) Slaughter² a démontré dans son analyse de 1868 cas de néoplasies multiples primaires que celles-ci ont une forte tendance à la localisation dans les organes pairs et, en particulier dans les seins. Cette dernière constatation a été également faite par Lichtman¹¹, Mider et Schilling⁸, Jennings¹⁵ et par Barrett et coll.⁷. Ewing³ avait aussi signalé que le carcinome des seins était bilatéral dans 1 $\frac{1}{2}$ % des cas de cancers mammaires. D'autres organes pairs atteints simultanément sont les ovaires et les reins.

Quant aux tumeurs touchant 2 systèmes différents, elles se rencontrent le plus souvent dans le tube digestif et le système génito-urinaire.

Les sarcomes multiples primaires sont rares d'après Barrett⁷, mais l'association sarcome-carcinome n'est pas exceptionnelle; ainsi, l'analyse de Barrett, Millet et Fessenmayer⁷ portant sur 36 cas de tumeurs multiples primaires, révèle que 63 des lésions tumorales étaient carcinomateuses et 5 sarcomateuses; il y avait en outre, 2 tératomes malins, 1 endothéliome malin et 1 leucémie myélogène. La distribution des lésions s'établit de la façon suivante :

Tumeur primaire gastro-intestinale :	17 cas	(47%)
Tumeur primaire des seins :	15 cas	(41%)
Tumeur primaire des ovaires :	9 cas	(25%)

Watson ¹³ dans son étude de 702 cas de tumeurs multiples primaires cite les systèmes atteints : peau, 534 cas; lèvres, 87; seins, 52; colon, 28; langue, 1 cas. 134 de ces cas présentèrent plusieurs néoplasies simultanément, alors que 404 développèrent plus tard la deuxième ou la troisième tumeur.

B. Relation entre les néoplasies multiples et le système endocrinien.

La relation entre les néoplasies multiples primaires et le système endocrinien pose des questions intéressantes. Jennings¹⁵ cite le cas d'une jeune négresse enceinte, atteinte d'un carcinome du rectum et du sein. Selon cet auteur, le carcinome mammaire compliquant une grossesse est relativement fréquent et bien connu, mais le carcinome rectal est une rareté dans ces conditions. D'après Jennings, il pourrait exister un lien entre la grossesse et le carcinome utérin. 618 cas de tumeurs du système génital féminin ont été étudiés par Marrangoni et Mc Kenna¹⁰. 15 femmes présentaient des tumeurs multiples primaires dont 1 cas à localisation purement génitale. Les organes les plus fréquemment atteints étaient les seins, le colon, les ovaires, le rectum et les reins. Comment expliquer les cancers bilatéraux primaires des seins (qui sont relativement fréquents, répétons-le) des ovaires et des testicules ?. Dockerty dans ¹⁰ a signalé à ce sujet que des tumeurs de la granuleuse et des thécomes occasionnent quelquefois des adénomes des seins et de l'utérus; cela pourrait expliquer les néoplasies bilatérales des seins, des ovaires et des testicules. (Slaughter 2).

En étudiant les thécomes et des tumeurs de la granuleuse de l'ovaire, Diddle ¹⁸ a trouvé que presque 40% des cas présentaient une hyperplasie ou des fibromyomes de l'utérus. Sur un total de 721 tumeurs de la granuleuse et 216 thécomes, Diddle a signalé que 73 des femmes avaient des adénocarcinomes de l'endomètre; 2 cas présentaient des sarcomes de l'utérus. Le carcinome de l'endomètre était 4 fois plus fréquent pour les thécomes que pour les tumeurs de la granuleuse. L'auteur considère qu'une relation entre les thécomes et les tumeurs utérines est plausible. 5 autres femmes avaient des cancers du col. En outre, 9 femmes étaient atteintes d'un carcinome mammaire.

Dans 2 cas le cancer était bilatéral, - cette proportion est frappante. 2 de ces 9 malades présentaient également des cancers de l'endomètre simultanément à l'atteinte des glandes mammaires et à un thécome. D'autres tumeurs ovariennes furent trouvées dans 17 cas; elles étaient toutes bénignes à l'exception d'une, un adéno-carcinome. Les 2/3 de ces tumeurs étaient localisées dans l'ovaire opposé à celui dans lequel se trouvait la tumeur féminisante. Les tumeurs bénignes comprenaient des dermoïdes, des tératomes, des fibromes et des kystes papillaires et pseudo-mucineux.

D'autres observations concernant la localisation cancéreuse multiple des organes génitaux ont été également rapportées. Ainsi Kulka et Douglas ¹⁹ présentent un rhabdomyosarcome du corps utérin associé à un adénocarcinome du col. Ces auteurs estiment qu'un facteur hormonal est à l'origine du rhabdomyosarcome: 19 cas de cette tumeur dans la littérature ont été réunis par les auteurs et 3 de ces cas présentaient en même temps un carcinome de l'utérus. En outre, ces 2 tumeurs n'atteignent que des femmes ayant dépassé la ménopause.

Des statistiques portant sur des cancers des organes génitaux sont aussi présentées par Rusche ¹⁷ pour la prostate et par Kaiser ²⁰ pour le vagin. Le premier a étudié 644 cas de tumeurs de la prostate. 37 souffraient d'un cancer à un autre endroit :

14 cas :	2ème tumeur primaire à la peau
12 " :	" " " à la vessie
2 " :	" " " dans l'estomac
2 " :	" " " dans l'intestin
1 " :	" " " au pénis
1 " :	" " " au rectum.

4 cas : 3 tumeurs primaires, dont :

1 " :	prostate, bronches et estomac
1 " :	prostate, intestins et visage
1 " :	prostate, mains et oeil
1 " :	prostate, visage et paupières.

La fréquence relative de l'atteinte cutanée est frappante. Kaiser ²⁰, analysant les cas de 56 femmes souffrant de carcinome du vagin, a trouvé 6 cas avec des tumeurs primaires ailleurs, soit:

1 cas :	adénocarcinome de la vésicule biliaire
1 " :	carcinome du nez
1 " :	adénocarcinome de la trompe de Fallope

- 1 cas : lymphosarcome du caecum
- 1 " : carcinome de l'estomac
- 1 " : leucémie myéloïde.

C. Autres associations.

L'association de différentes tumeurs dans un organe présente un aspect curieux et intéressant; cette association est-elle fortuite ? A ce propos, Hartz et Raminez ²¹ ont décrit le cas d'un jeune homme de 28 ans présentant un carcinome muqueux, un chorio-épithéliome et une tumeur ressemblant à un tératome testiculaire dans l'estomac. Les métastases hépatiques et pulmonaires montraient uniquement des cellules du chorioépithélioma. Les auteurs signalent que ce cas est le deuxième décrit dans la littérature où une telle association de tumeurs a été trouvée dans un estomac. Un examen anatomo-pathologique des testicules n'a malheureusement pas été possible, en sorte que les auteurs ne peuvent dire si le chorio-épithéliome s'était développé localement ou s'il s'agissait d'une métastase provenant d'une tumeur testiculaire. D'autre part, la coexistence dans l'utérus de rhabdomyosarcomes et de carcinomes a déjà été mentionnée.

D. Carcinomes "in situ"

D'autres constatations dignes d'intérêt concernent la présence de carcinome "in situ" dans des organes cancéreux. Williams²² décrit un cas de carcinome in situ de la muqueuse bronchique associé à 2 carcinomes bronchiques macroscopiques. Horell et Howe ²³ présentent un cas atteint de petits carcinomes multiples et microscopiques des bronches. Ces auteurs ont démontré que leur origine était située dans l'épithélium basal des bronchioles respiratoires. Ces zones de modifications néoplasiques s'étendaient à tous les lobes. Les cellules tumorales dans quelques endroits se développaient vers les alvéoles voisines. Ce cas présentait également d'autres néoplasmes : un léiomyosarcome de l'utérus avec métastases; deux polypes adénomateux du colon montrant des altérations malignes, un adénome bronchique du lobe moyen du poumon droit et finalement, un adénome de la thyroïde à cellules de Hürthle. En présence d'un cas semblable, il est évident qu'une question se pose: ces carcinomes multiples sont-ils dus uniquement au hasard ou existe-t-il un "terrain" favorable au développement des néoplasies ? Le travail de Collins et Gall ²⁴ apporte peut-être une contribution à ce sujet. Ces auteurs ont étudié 117 cas de carcinomes de

l'estomac et ont trouvé dans 45 de ceux-ci (38%) des lésions laissant penser que des tumeurs gastriques multiples et microscopiques étaient à l'origine du carcinome. Plusieurs tumeurs indépendantes ont été trouvées dans la muqueuse gastrique (au moyen de coupes en série) et des lésions à un stade précédant l'envahissement cancéreux ("preinvasive carcinoma") ont été décelées dans 10 estomacs qui ne présentaient macroscopiquement qu'un seul cancer. Les auteurs concluent que le cancer de l'estomac est souvent d'origine multicentrique.

E. Mélanomes multiples primaires.

Le mélanome multiple primaire a été étudié par Pack, Scharnagel et Hillyer ²⁵. Ces auteurs ont réunis les cas de 1250 patients atteints de mélanomes. 16 d'entre-eux ont présenté des tumeurs mélaniques primaires, soit un taux de 1,28%. Pack et coll. soulignent que ces mélanomes n'étaient pas des métastases, l'image histologique prouvant l'individualité de ces tumeurs (les auteurs semblent avoir une grande expérience de ces tumeurs et notent l'aspect très variable au microscope des mélanomes) 1 cas concernant une négresse qui avait subi une excision d'un mélanome 10 ans auparavant et qui a présenté ensuite une adénopathie axillaire suspecte; un évidement ganglionnaire fut fait. Plusieurs mélanomes furent excisés 9 ans plus tard, soit 19 ans après la découverte de la lésion primaire, mais la malade continuait à se bien porter! Un deuxième cas concerne un nourrisson atteint de mélanomes multiples congénitaux. On a découvert plus tard chez l'enfant un adénocarcinome embryonnaire du rein. L'enfant est mort à 15 ans, de métastases cérébrales mélanotiques. Les auteurs arrivent à la conclusion qu'un traitement vaut la peine d'être effectué au fur et à mesure qu'une nouvelle tumeur apparaît, le pronostic n'étant pas désespéré dans tous les cas.

F. L'arsenic en tant qu'agent carcinogène.

Nous aborderons enfin la question de l'action carcinogène de l'arsenic, question qui a été traitée par Sommers et Mc Manus ²⁶. D'après eux, l'arsenic est l'agent chimique qui produit le plus facilement des cancers multiples chez l'homme. Depuis que Hutchinson a signalé l'association de kératoses cutanées dues à l'arsenic et de cancers de la peau, cette relation a été fréquemment confirmée. Les épithélioma multiples cutanés après une thérapeutique arsenicale sont en effet loin d'être rares, en particulier sur les paumes et les plantes des pieds. Les images microscopiques montrent des altérations très

étendues allant de l'hyperplasie simple à des précancérose, carcinomes "in situ" (maladie de Bowen) et à des carcinomes franchement infiltrants. Les auteurs ont été surpris par le nombre de carcinomes découverts à l'autopsie dans des organes internes. 27 cas de tumeurs multiples primaires dues à l'arsenic sont rapportées par les auteurs:

- 12 patients avaient été traités pour un psoriasis avec la solution de Fowler,
- 2 patients étaient épileptiques,
- 1 " avait reçu des composés arsenicaux par injections pour une syphilis,
- 2 patients ont eu des contacts professionnels avec des émanations d'arsenic,
- 4 patients ont eu probablement des contacts de ce genre,
- 7 patients avaient reçu ce médicament pour hypertrophie de ganglions lymphatiques, pour des brûlures ou pour de la chorée.

Tous, sauf un, présentaient une kératose palmaire et des paumes des pieds. Les auteurs ajoutent qu'un nombre surprenant de personnes prenant la solution de Fowler sont atteints de ces carcinomes multiples de la peau. 6 des 27 cas ont été autopsiés et 4 d'entre-eux avaient des tumeurs situées dans des organes internes. Ces tumeurs avaient comme point de départ la vessie (2 cas), la prostate, l'oesophage, le colon, le rein et la paroi thoracique. Chez 5 autres malades décédé depuis, la mort fut attribuée à un cancer de l'amygdale, de l'oesophage, du sein, du pancréas et des poumons. 1 patient est encore vivant avec des cancers multiples cutanés et un carcinome pulmonaire. Une longue période de latence caractérise l'action carcinogène de l'arsenic. Dans la statistique de Sommers et Mc Manus, 13 à 14 ans se sont écoulés, en moyenne, entre le moment de l'administration du médicament et la formation néoplasique. 2 patients présentaient un temps de latence de 24 ans. Il est aussi à signaler que quelques patients prirent de l'arsenic pendant quelques mois seulement. Ajoutons encore que les auteurs furent frappés par la variété des images histologiques présentées et par les aberrations cellulaires que montrent ces tumeurs cutanées. Ils concluent que l'arsenic est carcinogène pour l'épiderme, les glandes sudoripares, sébacées ainsi que pour les follicules pileux. Les expériences d'autres auteurs indiquent qu'à la longue, l'arsenic est conservé dans les cellules épidermiques basales avec de plus petites quantités dans les annexes cutanées.

Les fréquences des diverses tumeurs dues à l'arsenic sont en relation avec les endroits de dépôt. Il est reconnu que les kératoses arsenicales se localisent aux endroits exposés aux traumatismes.

mes et à la friction, soit les paumes des mains et les plantes des pieds. Or là, le cancer est très fréquent dans cette série de cas alors que normalement cette localisation est assez rare. Il semble que l'irritation chronique soit un facteur important en tant que sensibilisant à l'action de l'arsenic. Les connaissances actuelles sur cette substance font penser qu'elle agit sur le transport d'hydrogène, sur le métabolisme des nucléo-protéines et sur la phosphorylation. L'arsenic agit surtout sur le noyau et trouble les processus mitotiques. Les influences cocarcinogènes, telles que les stimuli chimiques, les rayons X et peut-être les déséquilibres endocriniens, sont étroitement liées au développement néoplasique dû à l'arsenic. Son action, on le voit, est loin d'être simple.

G. Polypose intestinale héréditaire.

Pour terminer ce chapitre, citons enfin un travail de Gardner et Woolf ²⁷ ayant trait à une famille atteinte de polypose intestinale multiple. Les membres de cette famille présentaient un fort pourcentage de polypose intestinale et de carcinomes. Cette anomalie familiale fut suivie pendant trois générations successives. Les auteurs pensent qu'une mutation donnant lieu à un gène dominant est responsable de ce facteur héréditaire.

VI. Commentaires.

1. Notre cas illustre l'atteinte relativement fréquente de la peau et des organes pairs (ici, des 2 oreilles et du médius gauche) dans des cancers multiples primaires.
2. Même constatation concernant le système digestif et l'appareil génito-urinaire (dans ce cas, le rectum).
3. Il est à noter que 20 ans s'échelonnent entre l'apparition de la première tumeur et la découverte de la dernière. Le malade a remarquablement supporté ces tumeurs et les opérations qu'il a subies; la cause de sa mort ne semblait pas être due à la carcinomatose.
4. Dans $\frac{1}{2}$ à 7% des autopsies effectuées sur des cas tumoraux, la présence de 2 tumeurs indépendantes chez un individu est relevée, (les chiffres varient d'après les auteurs).

Des cas présentant 5 tumeurs, comme le malade en question, sont connus tout en étant beaucoup plus rares. Y aurait-il là un terrain favorable au développement des néoplasies multiples, ou est-ce un pur hasard ? L'étude de la littérature ne nous permet pas de trancher cette question d'une façon définitive.

R E S U M E

Dans ce travail, nous rapportons l'observation d'un homme atteint de néoplasies multiples primaires. Le malade a présenté des carcinomes de la parotide, des pavillons des 2 oreilles, d'un doigt et du rectum.

De l'étude de la littérature, il ressort que les tumeurs multiples atteignent le plus fréquemment la peau et les organes pairs, les seins en particulier.

Les études statistiques portant sur un grand nombre de cas de néoplasies multiples donnent des résultats discordants et ne permettent pas de se faire une opinion valable sur la question de savoir si leur association est le fait du hasard ou d'une prédisposition individuelle conférant un "terrain" favorable au développement du cancer.

B I B L I O G R A P H I E

1. BILLROTH, I. Chirurgische Klinik, Wien 1871-6; Erfahrungen auf dem Gebiete der praktischen Chirurgie, Berlin, A Hirschwald 1879, p. 258. Cité par Mider et coll., Barrett et coll. ainsi que par Watson.
2. SLAUGHTER, D.P. The Multiplicity of Origin of Malignant Tumors, Collective Review. Internat. Abstracts Surg. 1944, 79, 89.
3. EWING, J. Néoplastic Diseases, a treatise on Tumors, 4ème edit. Philadelphie, W.B. Saunders & Co., 1940.
4. GOETZ Cité par Barrett et coll.
5. WARREN, S. et GATES, O. Multiple Primary Malignant Tumors; a Survey of the Literature and Statistical Study, Am. J. Cancer 1932, 16, 1358.
6. BELINOFF, V. Beiträge zur Frage über die Primäre Multiplizität bösartiger Geschwülste der Obereb Luft und Speisewege, Monatschr. f. Ohreilk. und Laryng. 1942, 4.
7. BARRETT, W.D., MILLER, K.T. et FESSENMAYER, C.R. Primary Multiple Cancer, Study of 36 patients, Surg. Gynec. and Obst. 1949, 89, 767.
8. MIDER, G.B. et SCHILLING, J.A. et coll. Study of other Cancers Arising in Patients with Primary Malignant Growths of Stomach, Uterus, Breast, Large Intestine and Hematopoietic System, Cancer 1952, 5, 1104.
9. RAFFAT, M. La localisation primaire multiple du cancer du pharynx et du larynx. Thèse de Genève, 1954.
10. MARRANGONI, A.G. et Mc Kenna, R. Multiple Primary Cancer in Female Genitals and other Sites. Am. J. of Obst. and Gynec. 1952, 63, 660.
11. LICHTMAN, A.L. Proc. Mayo Clinic. 1944, 19, 317.
12. WARREN, S. et EHRENREICH, T. Multiple Primary Malignant Tumors and Susceptibility to Cancer, Cancer Research, 1944, 4, 554.
13. WATSON, T.A. Incidence of Multiple Cancer, Cancer, 1953, 6, 365.

14. PELLER, S. Metachronous Multiple Primary Malignancies in 5876 Patients, Am. J. Hyg. 1941, 34A, 1, Cité par Watson.
15. JENNINGS, E.M. Multiple Primary Malignant Tumors of Breast and Rectum Complicating Pregnancy: 1 case, J.A.M.A. 1952, 148, 736.
16. STALKER, L.K., PHILIPS, R.B. et PEMBERTON, J.D. Multiple Tumors Surg., Gyn. and Obst., 1932, 68, 595.
17. RUSCHE, E. Evaluation of Bilateral Orchiectomy in the Treatment of Carcinoma of the Prostate. Cancer, 1952, 5, 229.
18. DIDDLE, A.W. Granulosa and Thecal-Cell Tumors of the Ovary; Prognosis, Cancer, 1952, 5, 215.
19. KULKA, E.W. et DOUGLAS, E. Rhabdomyosarcoma of the Corpus Uteri, Cancer, 1952, 5, 727.
20. KAISER, R. Cancer of the Vagina, 1952, 5-
21. HARTZ, P.H. et RAMINEZ, C.A. Coexistence of Chorioepithelioma and Carcinoma in the Stomach of a Young Man, Cancer, 1953, 6, 319.
22. WILLIAMS, J.M. Extensive Carcinoma in Situ of the Bronchial Mucosa Associated with 2 Invasive Bronchogenic Carcinomas, Cancer, 1952, 5, 740.
23. HORRELL, J.B. et HOWE, J.S. Multiple Microscopic Bronchiolas Carcinomas; Report of a Case With Discussion of Histogenesis, Cancer, 1952, 5, 911.
24. COLLINS, W.T. et GALL, E.A. Gastric Carcinoma, a Multicentric Lesion, Cancer, 1952, 5, 62.
25. PACK, G.I., SCHARNAGEL, I.M. et HILLIER, R.A. Primary Multiple Malignant Melanomas; a Report of 16 cases, Cancer, 1952, 5, 1110.
26. SOMMERS, S.C. et Mc MANUS, R.G. Multiple Arsenical Cancers of Skin and Internal Organs, Cancer, 1953, 6, 347.
27. GARDNER, E. et WOOLF, C.M. Intestinal Polyposis Originating from a Mutation in a Family Group, Cancer, 1952, 5, 695.

